

# La Edad de Oro: Nanomateriales Metálicos Teragnósticos Emergentes

## The Golden Age: Emerging Theranostic Metallic Nanomaterials

Mario Almada<sup>1</sup>, Jaime Ibarra<sup>2</sup>, Josue Juarez<sup>3</sup>, David Encinas-Basurto<sup>3\*</sup>

1. Departamento de Ciencias Químico-Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Sonora, Lázaro Cárdenas 100, Colonia Francisco Villa, Navojoa 85880, Sonora, México.

2. Departamento de Física, Ingeniería y Matemáticas. Universidad de Sonora. Lázaro Cárdenas del Río No.100, Colonia Francisco Villa, Navojoa, 85880, México.

3. Universidad de Sonora, Departamento de Física, Universidad de Sonora. Rosales y Blvd. Luis Encinas J. S/N. Centro, C.P. 83000, Hermosillo, Sonora, México.

Autor para la correspondencia: David Encinas-Basurto david.encinas@unison.mx

### Resumen

A pesar de los grandes avances de las ciencias médicas, el cáncer sigue siendo un importante problema de salud. Dado que la mayoría de los protocolos de tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos de primera generación, los efectos secundarios y la resistencia a los medicamentos siguen siendo un problema preocupante. Por lo tanto, se necesita más que nunca una solución específica y selectiva para la quimioterapia estándar. Las nanopartículas de oro (GNP) tienen un tamaño y unas propiedades de superficie notables que las convierten en el vehículo ideal para la administración dirigida y selectiva de fármacos. Diferentes experimentos *in vitro* e *in vivo* demostraron que estas partículas pueden diseñarse fácilmente de tal manera que el fármaco químico pueda administrarse directamente en el sitio del tumor. Además, las propiedades ópticas de estas partículas pueden utilizarse para potenciar la acción del fármaco. Sin embargo, se deben realizar más estudios para dilucidar todos los problemas de toxicidad y adquirir conocimientos adicionales sobre los efectos en la salud a largo plazo y la interacción con todos los mecanismos fisiológicos del cuerpo humano.

**Palabras clave:** Cáncer, quimioterapia, nanopartículas, oro

### Abstract

Cancer remains a major public health concern, despite significant advances in medical science. Because first-generation chemotherapeutic agents are used in the majority of cancer treatment protocols, side effects and drug resistance are still a concern. As a result, more than ever, a specific and selective alternative to standard chemotherapy is required. Gold nanoparticles (GNPs) are good vehicles for targeted and selective drug delivery because of their size and surface characteristics. Various *in vitro* and *in vivo* tests revealed that these particles can be easily constructed to deliver a chemical drug directly to the tumor location. Additionally, these particles' optical characteristics can be exploited to improve therapeutic activity. More research is needed, however, to fully understand these toxicity issues as well as the long-term health impacts and interactions with various physiological pathways in the human body.

**Key words:** Cancer, chemotherapy, nanoparticles, gold

DOI 10.46588/invurnus.v17i1.55

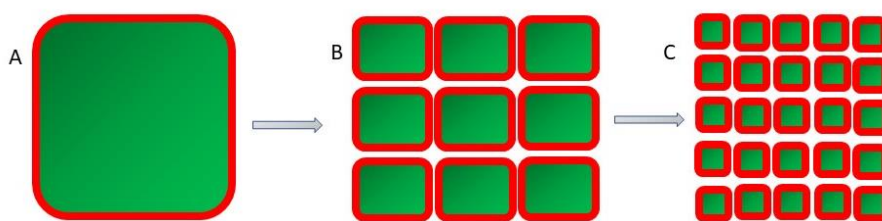
**Recibido** 12/05/2022

**Aceptado** 14/12/2022

**Publicado** 31/12/2022

## El significado de lo Nano. ¿Por qué importa la nanotecnología?

El futuro éxito de la nanotecnología lo podemos asemejar a capturar un caballo salvaje: poderoso y lleno de potencial. Sin embargo, para que el caballo salvaje sea de utilidad este debe ser domesticado, para lo cual se necesita conocimientos y técnicas especiales para lograr este propósito. De manera similar, la nanociencia y nanotecnología requieren de una profunda comprensión de los rasgos fundamentales básicos que gobiernan el comportamiento de un nanomaterial que dependen de su composición, el tamaño y la forma. En dimensiones muy pequeñas (nanoescala,  $10^{-9}$  m), la materia se comporta de manera diferente, en comparación con su contraparte macroscópica, debido al aumento de la relación área superficial-volumen, presentando nuevos fenómenos a esa escala (Di Ventura et al., 2004). Para entender el efecto de superficie, a medida que disminuye el tamaño de un material, aumenta el área superficial total de ese material respecto a su volumen. Esta propiedad se conoce como la relación entre el área superficial y el volumen, se puede apreciar en la Figura 1 que a medida que una partícula se va reduciendo en tamaño, la superficie en color rojo comienza a ser más visible, por lo que va tomando mayor importancia conforme seguimos reduciendo el tamaño.



**Figura 1.** Relación área superficial con la escala nanométrica.

En la escala nanométrica se pueden presenciar efectos que en la macroescala son imperceptibles, algunos de éstos solo se explican por la mecánica cuántica, la cual establece reglas de comportamiento para sistemas de dimensiones muy pequeñas, aquí la materia se comporta bajo la dualidad onda-partícula y es regida por el principio de incertidumbre de los electrones. Los efectos cuánticos pueden modificar las propiedades ópticas, eléctricas y magnéticas de un material (Ghosh, 2015). Las propiedades generales de cualquier material son simplemente el promedio de todas las fuerzas cuánticas que afectan a todos los átomos que componen el material. A medida que los materiales se hacen más y más pequeños, eventualmente llega a un punto en el que el promedio ya no funciona y se tiene que lidiar con el comportamiento específico de átomos o moléculas individuales, el cual puede ser muy diferente a cuando estos átomos se agregan a nivel macroscópico.

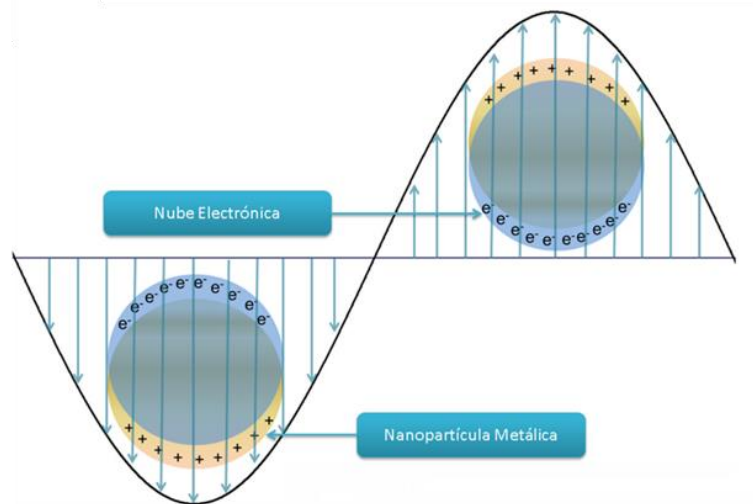
Los materiales en la escala nano son un tipo de material novedoso se ha incrementado en las últimas décadas. El término “nanomaterial” se refiere a un material en el que al menos una de sus dimensiones se encuentra entre 0.1 y 100 nm, o se compone de la unidad básica, que es aproximadamente equivalente al tamaño de 10 a 100 átomos, por lo que están muy cerca uno del otro. Los materiales reducidos a nanoescala pueden mostrar repentinamente propiedades muy diferentes en comparación con lo que muestran a macroescala. Por ejemplo, las sustancias opacas se vuelven transparentes (cobre); los materiales inertes se convierten en catalizadores (platino); los materiales estables se vuelven combustibles (aluminio); los aisladores se convierten en conductores (silicio); En comparación con otras nanopartículas metálicas, las



nanopartículas de metales nobles (Cu, Hg, Ag, Pt y Au) atraen cada vez más la atención de los investigadores (Singh et al., 2008).

El oro es un claro ejemplo de cómo cambian las propiedades físicas de un material cuando éste es llevado a un tamaño nanométrico; cuando el oro se encuentra en forma de nanopartículas, sus propiedades ópticas son modificadas drásticamente debido, principalmente, al confinamiento de los electrones de la banda de conducción (estos no son capaces de moverse libremente como en el material en a nivel macroscópico), provocando que las suspensiones de la nanopartículas de oro tengan, a simple vista, una gama de colores desde el rojo hasta el azul, dependiendo de su tamaño y forma, los cuales difieren claramente del color dorado característico del material macroscópico.

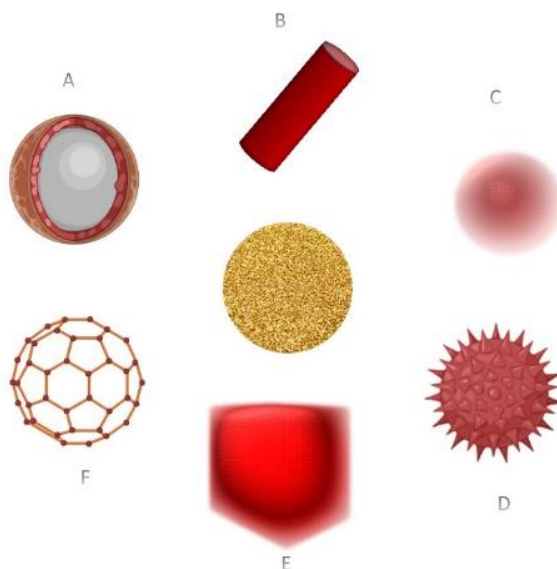
Las intrigantes propiedades ópticas de las nanopartículas de oro (AuNp) son atribuidas a su peculiar forma de interactuar con la luz; cuando estas nanopartículas son sometidas a la radiación electromagnética (por ejemplo, la luz solar), los electrones que se encuentran confinados en la superficie de la partícula entran en resonancia con la frecuencia incidente, es decir, los electrones se mueven juntos de un lado a otro de la nanopartícula de manera oscilante en un "ritmo" establecido por la onda de luz incidente (Figura 2), a este fenómeno se le conoce como Resonancia del Plasmón de Superficie (RPS). El pequeño impacto de la luz en los metales es suficiente para "golpear" toda la nanopartícula y todos los electrones comenzarán a moverse juntos bajo la influencia de esta luz. Para muchos metales, esta oscilación es muy débil, pero para metales como el oro y la plata, puede ser muy fuerte. Para cada tamaño de nanopartícula, hay una longitud de onda específica que provoca este fenómeno.



**Figura 2.** Resonancia de Plasmón Superficial de nanopartículas de oro.

La posición del RPS depende en gran medida no solo de su tamaño diminuto sino también de la forma de las nanopartículas de oro, por lo que una gran cantidad de investigadores han desarrollado diversas metodologías con el objetivo de manipular esas dos características para poder controlar la posición del RPS desde el visible hasta el infrarrojo cercano (500-1000 nm). En ese sentido se han obtenido nanobarras, nanocorazas, nanocubos, nanoflores, nanojaulas y nanoestrellas de oro, entre otras estructuras (Figura 3).



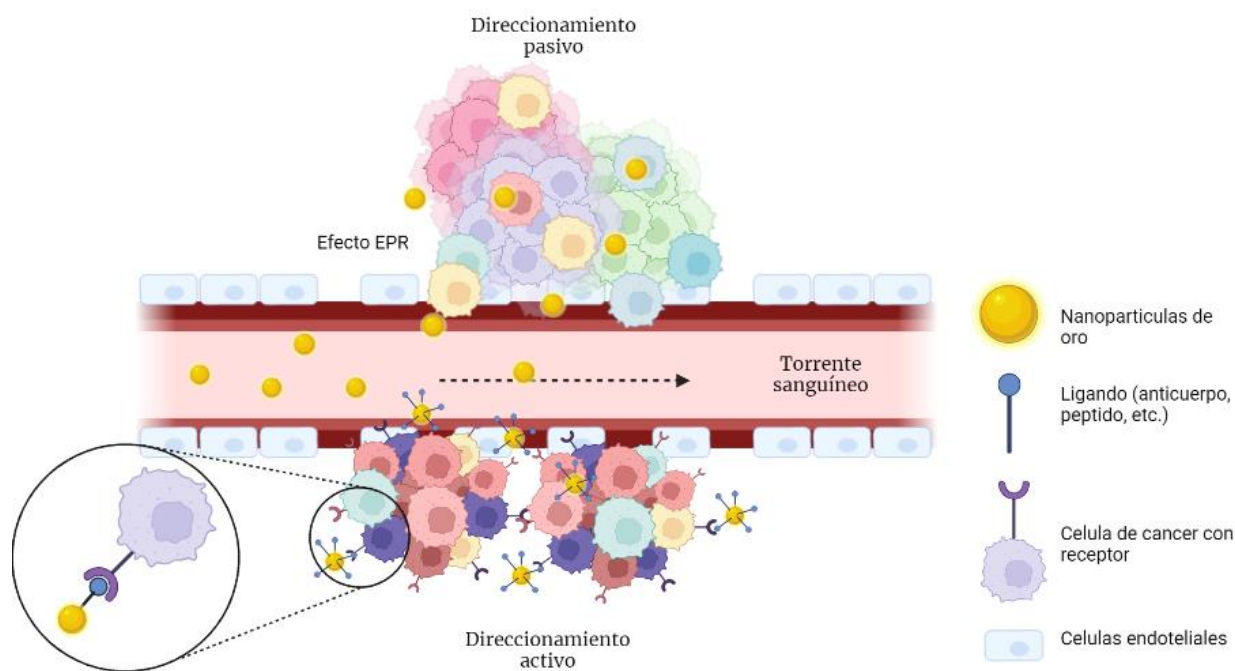


**Figura 3.** Morfologías utilizadas en nanopartículas de oro. A) Nanocorazas; B) Nanobarras; C) Nanoesferas; D) Nanoestrellas; E) Nanocubos; F) Nanojaulas

### **Nanopartículas de oro multifuncionales: un nuevo nanomaterial para diversas aplicaciones médicas**

La ingeniería biomédica es una parte integral de la ciencia, tecnología e industria al cuidado de la salud. Las nanopartículas de oro o los recubrimientos de oro se utilizan ampliamente en este campo. Por ejemplo, las nanopartículas de oro poseen la capacidad de absorber de manera eficiente la luz que incide en su superficie y que se transduce a energía térmica, la cual se puede utilizar para eliminar las células cancerosas en un tumor sólido por ablación, además las AuNps se utilizan en sensores ultrasensibles, métodos terapéuticos basados en imágenes y como acarreadores de fármacos para el tratamiento de enfermedades debido a sus importantes propiedades ópticas. El enfoque básico es administrar (inyectado localmente o a través de la vía intravascular) las AuNps en el área tumoral (activa o pasivamente), seguido de irradiación con una fuente de energía externa. Este procedimiento genera un foco de calor generado en las células cancerosas y por lo tanto provoca su destrucción selectiva. El direccionamiento pasivo se conoce como el efecto de permeabilidad y retención mejoradas (EPR), se basa en el hecho de que, en los tumores sólidos, el diseño estructural de la vasculatura es desorganizado y anormal y cuando las NP se inyectan por vía intravenosa, pueden depositarse y acumularse selectivamente en el tumor, manteniéndose allí durante mucho tiempo debido al comprometido drenaje linfático en los tumores. Por otro lado, la absorción de biomoléculas (anticuerpos, péptidos) adecuadas a la superficie de las AuNps, puede mejorar la capacidad de eliminar células malignas específicas sin dañar las células sanas, esto se conoce como direccionamiento activo (Figura 4).



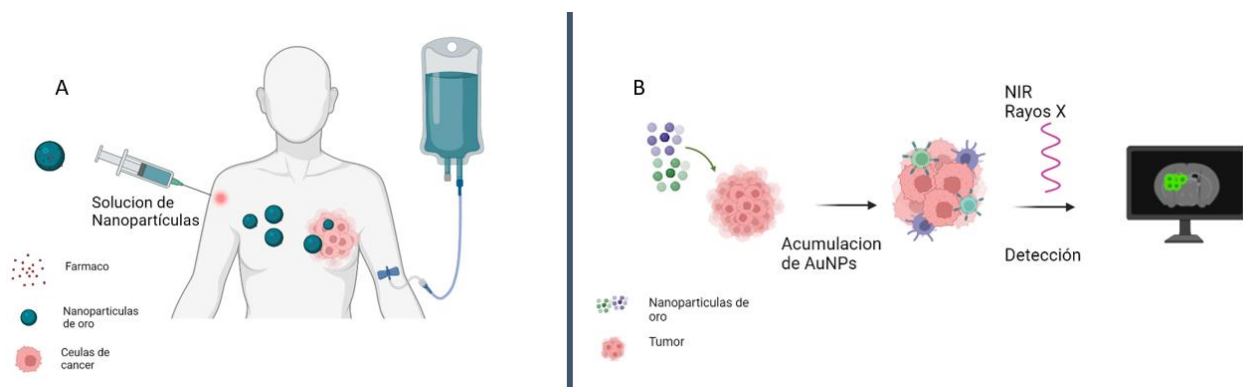


**Figura 4.** Direccionamiento activo y pasivo de nanopartículas de oro.

Debido a sus emocionantes y únicas propiedades fisicoquímicas, las AuNps seguramente contribuirán profundamente al campo de la ingeniería biomédica funcionando como acarreadores en la administración de fármacos, genes y proteínas, agentes terapéuticos mediante terapia térmica (PTT) y terapia fotodinámica (PDT), agentes de diagnóstico en imagenología y detección de biomarcadores.

### **Nanopartículas de oro multifuncionales para terapia y diagnóstico contra el cáncer**

La quimioterapia es el método más común de tratamiento contra el cáncer, pero su potencial es limitado en muchos casos. La administración tradicional de fármacos (administración oral o intravenosa) quimioterapéuticos da como resultado la diseminación del fármaco por todo el cuerpo y solo una fracción de la dosis llega al sitio del tumor. Así que, para incrementar la dosis del quimioterapéutico en células, órganos y/o tejidos específicos, se ha convertido en un desafío clave. Por lo tanto, muchos investigadores han comenzado a centrarse en las populares nanopartículas de oro, para la posible administración de fármacos contra el cáncer (Figura 5). Debido a que las AuNps pueden modificarse fácilmente para transportar más de un fármaco, los cuales pueden unirse a la superficie de las nanopartículas mediante adsorción física o química (covalente o no covalente). También es posible aumentar la especificidad de las AuNps hacia receptores celulares específicos mediante la conjugación de anticuerpos o moléculas guía, lo que provocaría una mayor acumulación del nanomaterial en el sitio de interés como lo puede ser un tumor sólido. El grupo de investigación dirigido por el Dr. Wu de la Universidad de Wuhan en China, desarrolló un nanosistema de carga-transporte-liberación de paclitaxel dirigido hacia células cancerosas 4T1. Los ensayos in vitro demostraron que este nanodispositivo libera al fármaco de manera controlada y sostenida cuando se irradia con luz láser infrarroja (NIR) (Zhu et al., 2018).



**Figura 5.** Administración de nanopartículas de oro multifuncionales para terapia y diagnóstico contra el cáncer.

Por otro lado, la energía electromagnética absorbida por las nanopartículas de oro, proveniente del haz de luz láser incidente, es disipada en forma de calor al medio ambiente circundante, este fenómeno ha motivado a proponer el uso de estas nanopartículas como agentes en la implementación de terapias fototérmicas. Por lo que estas nanopartículas se han propuesto para eliminar y/o sensibilizar a las células cancerosas (Heidari et al., 2015). El principio es relativamente sencillo, las nanopartículas de oro son administradas, generalmente vía intravenosa, y se espera un tiempo determinado para que éstas se acumulen en el sitio del tumor por el efecto permeabilidad y retención aumentada. Una vez que las nanopartículas alcanzan el sitio de interés, se irradia con el haz de luz láser provocando un incremento en la temperatura local. Esta estrategia ha sido utilizada en modelos animales para disminuir el volumen de tumores sólidos. A pesar de que existen miles de reportes donde se proponen este tipo de partículas para la terapia fototérmica, ninguno de estos ha sido aprobado por la FDA para ser aplicado en humanos, el único que ha avanzado más allá del laboratorio es el producto Auroshell®, el cual consiste en una nanocoraza de oro construida sobre nanopartículas de dióxido de silicio, actualmente, se encuentra en la etapa de estudios clínicos. En septiembre de 2019 se reportó un estudio clínico piloto utilizando Auroshell® para tratar a 15 pacientes con cáncer de próstata, las nanopartículas de oro fueron administradas vía intravenosa, al siguiente día, los pacientes fueron sometidos a la etapa de irradiación y fueron dados de alta el mismo día. No se presentaron efectos adversos graves y se observó una disminución promedio del tumor de  $49 \text{ cm}^3$  a  $42 \text{ cm}^3$  en un lapso de 3 meses, solo con una administración del tratamiento (Rastinehad et al., 2019).

Adicionalmente, las nanopartículas de oro han sido propuestas para ser utilizadas como agentes de contraste para diversas técnicas de imagenología diagnóstica debido a su propiedad de absorber y dispersar la luz, así como a su capacidad intrínseca de fluorescer bajo ciertas condiciones (Wang et al., 2013). En este contexto, se ha logrado detectar células cancerosas, y diferenciarlas de células normales, utilizando nanopartículas de oro funcionalizadas con diversos anticuerpos utilizando diversas técnicas de microscopía óptica (Figura 5).

Por otro lado, en la tomografía computarizada, los rayos X son absorbidos en diferente medida dependiendo de la composición de cada una de las partes del cuerpo y a partir de esas diferencias se obtienen imágenes que sirven para el diagnóstico de diversas enfermedades. Las nanopartículas de oro pueden ser utilizadas como excelentes agentes de contraste debido al alto peso atómico del oro, además de la posibilidad de proveerles mayor especificidad funcionalizándolos con moléculas guía, por ejemplo, se han utilizado nanopartículas de oro funcionalizadas con ácido fólico como agentes de contraste para obtener imágenes de rayos X de tumores sólidos en modelos animales con resultados bastante positivos (Huang et al., 2006).





## El uso de Resonancia del Plasmón de Superficie como Biosensor.

La reacción en cadena de polímeros (PCR) y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) son los dos métodos de detección biomolecular más populares. Sin embargo, estos métodos son costosos y complicados. El uso de técnicas de detección basadas en AuNps podría cambiar las reglas del juego en las aplicaciones de biodetección. Las AuNps se han utilizado para la prueba de detección y cuantificación de colina y ácido úrico. Recientemente, también se han utilizado para la detección de enfermedades cardíacas, el mal funcionamiento de los riñones, la detección de ADN/ARN y la detección inmunitaria. En un estudio, se conjugó ADN en la superficie de AuNps para la determinación de la cadena complementaria de ADN, tras la conjugación de las hélices entre cadenas de ADN, la solución de color rojo de las AuNps cambió a violeta/azul, lo cual pudo ser medido fácilmente y monitoreado por el cambio de la banda de RPS con un equipo de espectrofotometría (Zong et al., 2017).

El plasmón de resonancia de las AuNps se ha utilizado también para detección del cáncer. Una detección colorimétrica de la metaloproteinasa 7 (MMP-7) basada en la funcionalización de un péptido en la superficie de la AuNp ha sido demostrada anteriormente. La MMP-7 puede reconocer y dividir dos sitios en el péptido utilizado, lo que resulta en una reducción en el tamaño del péptido y la carga neta del sistema. Esto provoca agregación y un cambio en el RPS lo que provoca un notorio cambio de color de rojo a azul. Como el nivel de MMP-7 en la glándula salival de pacientes con cáncer es mayor que en pacientes sanos y el ensayo tiene un límite de detección por debajo de este nivel, esta técnica de detección es una herramienta prometedora para el diagnóstico temprano del cáncer de glándula salival (Chen et al., 2013).

## Conclusión

Sin lugar a duda, las investigaciones en ciencia básica y aplicada cuyo enfoque nos proporciona ampliar y generar un mayor de conocimiento permitirá una comprensión del comportamiento de las AuNps en suspensión, además de entender la distribución e interacción de las Au Nps cuando estas sean administradas a un organismo vivo, conduciendo a la maduración de la nanotecnología aplicada. Cabe recordar que las propiedades fisicoquímicas, ópticas y electrónicas de estas que son de gran valor para desarrollar sistemas de diagnóstico y tratamiento de tumores, debido a la capacidad intrínseca relacionada con su tamaño extremadamente pequeño que les permitirá poder de penetración y deposición efectiva en el sitio del tumor, capacidad para funcionalizarse con diferentes moléculas guía y fármacos debido a su alta capacidad reactividad química superficial. Sin embargo, antes de que las AuNp puedan alcanzar una aplicación a nivel clínico tanto en el diagnóstico, como en la terapia contra el cáncer, todavía es necesario superar ciertos obstáculos. Estos están relacionados principalmente con la evaluación y optimización de la toxicidad biológica y la mejora de la estabilidad en condiciones fisiológicas. Además de la determinar las dosis óptimas para diferentes tipos de cáncer en función del paciente, de la morfología y tamaño de las nanopartículas, así como el monitorizar la liberación de los agentes boiactivos de manera controlada ante un cambio en el entorno físico en las que se encuentran. A pesar de los muchos avances que se han hecho, todavía hay muchas preguntas importantes que esperan ser respondidas a través del estudio sistemático del proceso de entrega, como la absorción celular, la tasa de liberación de carga útil, la respuesta inmune y la toxicidad *in vivo*.



## Referencias

- Chen, P., Selegård, R., Aili, D., & Liedberg, B. J. N. (2013). Peptide functionalized gold nanoparticles for colorimetric detection of matrilysin (MMP-7) activity. *5*(19), 8973-8976.
- Di Ventra, M., Evoy, S., & Heflin Jr, J. R. (2004). *Introduction to nanoscale science and technology*: Springer.
- Ghosh, C. K. (2015). Quantum effect on properties of nanomaterials. In *Introduction to Nano* (pp. 73-111): Springer.
- Heidari, Z., Salouti, M., & Sariri, R. J. N. (2015). Breast cancer photothermal therapy based on gold nanorods targeted by covalently-coupled bombesin peptide. *26*(19), 195101.
- Huang, X., El-Sayed, I. H., Qian, W., & El-Sayed, M. A. J. J. o. t. A. C. S. (2006). Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods. *128*(6), 2115-2120.
- Rastinehad, A. R., Anastos, H., Wajswol, E., Winoker, J. S., Sfakianos, J. P., Doppalapudi, S. K., . . . Lewis, S. C. J. P. o. t. N. A. o. S. (2019). Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study. *116*(37), 18590-18596.
- Singh, O. P., & Nehru, R. J. A. J. E. S. (2008). Nanotechnology and cancer treatment. *22*(2), 6.
- Wang, Z. J. S. C. P., Mechanics, & Astronomy. (2013). Plasmon—resonant gold nanoparticles for cancer optical imaging. *56*(3), 506-513.
- Zhu, D.-M., Xie, W., Xiao, Y.-S., Suo, M., Zan, M.-H., Liao, Q.-Q., . . . Wu, W.-T. (2018). Erythrocyte membrane-coated gold nanocages for targeted photothermal and chemical cancer therapy. *J Nanotechnology*, *29*(8), 084002.
- Zong, J., Cobb, S. L., & Cameron, N. R. J. B. s. (2017). Peptide-functionalized gold nanoparticles: versatile biomaterials for diagnostic and therapeutic applications. *5*(5), 872-886.

